

**CAROLINA ASHIHARA**

**O TRATAMENTO E A SOBREVIVÊNCIA NO  
MIELOMA MÚLTIPLO**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, como requisito para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2011**

**CAROLINA ASHIHARA**

**O TRATAMENTO E A SOBREVIVÊNCIA NO  
MIELOMA MÚLTIPLO**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, como requisito para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Carlos Eduardo Pinheiro  
Professora Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Ms<sup>a</sup>. Joanita Angela Gonzaga Del Moral  
Professor Coorientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Estima Marasciulo**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2011**

Ashihara, Carolina

O tratamento e a sobrevida no Mieloma Múltiplo / Carolina Ashihara. –  
Florianópolis, 2011.  
22p.: color.

Orientadora: Joanita Angela Gonzaga Del Moral.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal  
de Santa Catarina – Curso de Graduação em Medicina.

1. Mieloma Múltiplo 2. Sobrevida 3. Tratamento  
I. Título.

## RESUMO

**Introdução:** O Mieloma Múltiplo é uma neoplasia hematológica das células plasmocitárias que atinge principalmente a população idosa e pode causar diversos distúrbios orgânicos. Cada vez mais, novos estudos são conduzidos sobre os cuidados aos pacientes com essa doença, que até hoje permanece incurável.

**Objetivos:** Verificar a sobrevida dos pacientes com mieloma atendidos em um hospital de referência no estado de Santa Catarina e compará-la em função dos principais tratamentos empregados.

**Métodos:** Foram coletados os dados de prontuários médicos da amostra composta por 90 pacientes atendidos entre janeiro de 1981 e julho de 2011. Analisamos os tratamentos empregados, a sobrevida global e a sobrevida entre os principais tratamentos utilizados.

**Resultados:** A idade média ao diagnóstico foi de 62,24 anos (DP=12,88) e 61,11% dos pacientes tinham 60 anos ou mais. O tratamento mais utilizado como primeira escolha foi o protocolo M e 23,33% foram tratados com a talidomida. A sobrevida global mediana foi de 34,60 meses (DP=8,25). Associou-se maior sobrevida ao protocolo M em comparação ao protocolo VAD, independente do uso de talidomida ( $p=0,001$ ), e ao uso de talidomida nos dois protocolos ( $p=0,021$ ).

**Conclusão:** Nos últimos 30 anos, a maior parte dos pacientes atendidos nesse hospital foi diagnosticada com mieloma em idade avançada e recebeu o protocolo M como primeira escolha terapêutica, associado a maior sobrevida quando comparado com o protocolo VAD. Os pacientes que receberam talidomida também tiveram maior sobrevida estatisticamente significativa, apesar da pequena amostra.

**Palavras-chave:** Mieloma Múltiplo, sobrevida, tratamento

## ABSTRACT

**Background:** The Multiple Myeloma is a plasma cell malignancy which primarily strikes elderly patients and causes several organic injuries. More and more, new studies are conducted about the care of the patients with this disease, which remains incurable.

**Objectives:** To verify the overall survival rate of the patients with myeloma treated at a reference hospital in Santa Catarina state, and to compare the survival rate according to the treatment used.

**Methods:** We collected the data from medical records of the sample composed by 90 patients treated between January 1981 and July 2011. We analyzed the treatment protocols, the overall survival rate and the survival rate according to treatment used.

**Results:** The mean age at the time of the diagnosis was 62.24 years (SD=12.88) and 61.11% had 60 years or more. Protocol M was the first choice treatment for most patients and 23.33% were treated with thalidomide. The median overall survival rate was 34.60 months (SD=8.25). The M protocol when compared to the VAD protocol, regardless the use of thalidomide, and the use of thalidomide in both protocols were associated with higher survival rates, with  $p = 0.001$  and  $p = 0.021$ , respectively.

**Conclusion:** In the last 30 years, most patients of this hospital were diagnosed at an advanced age and received the M protocol as first choice therapy, which was associated with higher survival rates when compared with VAD protocol. The patients that received thalidomide also had higher survival rates statistically significant, despite the small sample.

**Key-words:** Mutiple Myeloma, survival rate, treatment

# 1 INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica que se caracteriza pela proliferação clonal de células plasmocitárias na medula óssea, podendo levar a produção aberrante de imunoglobulina monoclonal (paraproteína ou proteína M) e a distúrbios orgânicos.<sup>1,2</sup>

Representa aproximadamente 1% das doenças neoplásicas e 13% dos cânceres hematológicos. Nos países ocidentais, a incidência anual é de 5,6 casos a cada 100.000 pessoas.<sup>1</sup> O MM é duas vezes mais comum em negros em comparação com caucasianos e um pouco mais comum nos homens do que nas mulheres.<sup>3</sup>

## 1.1 Diagnóstico

O diagnóstico de MM sintomático, de acordo com o critério proposto em 2003 pelo *International Myeloma Working Group* (IMWG), baseia-se na presença de plasmócitos clonais na medula óssea ou em biópsia que confirme plasmocitoma, na presença (ou não, caso seja MM não secretor) da proteína M no soro e/ou na urina e em evidência de lesão de órgãos ou de tecidos relacionada ao mieloma. As principais lesões relacionadas ao mieloma que cumprem critério de diagnóstico são hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas. Outras lesões importantes são hiperviscosidade sintomática, amiloidose e infecções bacterianas recorrentes (mais que dois episódios em 12 meses).<sup>4</sup>

O diagnóstico diferencial inclui a Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS, da abreviação em inglês), o Mieloma Múltiplo assintomático, a Amiloidose Primária, o plasmocitoma solitário, o Linfoma de baixo grau, a Leucemia Linfocítica Crônica e o carcinoma metastático.<sup>5</sup>

## 1.2 Tratamento

O MM ainda é uma doença incurável. Apesar das novas estratégias de tratamento, a maioria dos pacientes recidiva.<sup>6</sup> Os objetivos terapêuticos principais são controlar a doença, maximizar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida.<sup>4</sup>

A quimioterapia está indicada como tratamento na doença sintomática, por definição, com presença de disfunção orgânica relacionada ao mieloma.<sup>4</sup> Já a doença assintomática

exige observação clínica apenas, visto que o tratamento precoce com quimioterapia convencional não tem demonstrado nenhum benefício.<sup>1</sup>

O MM é uma doença relativamente resistente à terapêutica convencional de quimioterápicos. Uma vez que a maioria dos plasmócitos não se divide, agentes citotóxicos dependentes de ciclo celular são de eficácia limitada.<sup>7</sup> Além disso, a interação destes plasmócitos clonais com proteínas da matriz extracelular e com células do estroma da medula óssea, como osteoblastos, osteoclastos e células endoteliais, desempenha um papel crucial na patogênese do mieloma e na resistência a drogas. No microambiente medular, as células neoplásicas secretam fatores antiapoptóticos, como a interleucina 6 (IL-6), o que leva à resistência à apoptose induzida por drogas, e também secretam citocinas que estimulam ainda mais a produção de IL-6, a angiogênese, a proliferação de osteoclastos e a inibição de osteoblastos.<sup>7</sup>

Agentes alquilantes, como melfalan e ciclofosfamida, e os corticosteróides são os agentes convencionais mais eficazes para o tratamento desta doença.<sup>2</sup> Por muitos anos, a combinação melfalan e prednisona (MP) foi a mais importante opção de tratamento para os pacientes com MM. A partir de 1990, ensaios randomizados demonstraram que o transplante autólogo de células-tronco (TACT) prolonga a sobrevida em comparação com a quimioterapia convencional.<sup>8</sup> Em pacientes mais jovens, elegíveis ao transplante, a terapia de altas doses de quimioterápicos (como a combinação de vincristina, adriamicina e dexametasona - VAD), seguida de TACT tem sido considerada padrão-ouro.<sup>9</sup>

No entanto, a idade média ao diagnóstico é cerca de 70 anos,<sup>8</sup> e apenas 15% dos pacientes têm menos de 60 anos.<sup>4</sup> Em geral, as opções de tratamento para os idosos são menores, particularmente para aqueles com estado funcional debilitado e com múltiplas comorbidades, que não suportam altas doses de quimioterápicos e são inelegíveis ao transplante.<sup>1,10</sup> Em pacientes que não são elegíveis ao TACT, a terapia convencional consiste em regimes baseados em alquilantes, usando principalmente o protocolo MP ou associações com dexametasona.<sup>8</sup>

Na última década, a introdução de novos medicamentos, tais como os imunomoduladores talidomida e lenalidomida, e o inibidor da proteosoma bortezomib, resultou em um novo cenário que melhorou significativamente o prognóstico de pacientes com MM.<sup>11</sup>

### 1.2.1 Talidomida

Em 1 de outubro de 1957, uma empresa farmacêutica alemã, a Chemie Grünenthal, introduziu no mercado a talidomida (N-alfa-ftalimido-glutarimida) que tornou-se popular como sedativo e como antiemético usado em gestantes. Em 1961, após ser associada com graves malformações teratogênicas, foi retirada do mercado, na maioria dos países, após afetar quase 10.000 crianças. Porém, seu uso foi mantido em ensaios clínicos de doenças como hanseníase, doença de Behçet e doença do enxerto contra o hospedeiro. Em julho de 1998, nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso da talidomida para o tratamento de eritema nodoso hansênico, restringindo seu uso através de um programa intensivo de segurança denominado Sistema para Educação e Prescrição de Talidomida – S.T.E.P.S. (do inglês, *System for Thalidomide Education and Prescribing Safety Program*), que controla e previne a exposição fetal a talidomida.<sup>3,12</sup>

No final da década de 90, os achados de aumento da angiogênese no mieloma e a descoberta das propriedades antiangiogênicas da talidomida, levaram ao primeiro ensaio clínico desta droga no tratamento de MM, na Universidade de Arkansas.<sup>13</sup> Neste estudo, a taxa de resposta a talidomida foi de 25% em pacientes com doença refratária ou recidivada. Desde então, diversos estudos têm confirmado a atividade da talidomida no mieloma como agente imunomodulatório, com propriedades antiangiogênicas, inibitórias sobre o fator de necrose tumoral  $\alpha$ , estimulatórias sobre a secreção de interferon  $\alpha$  e de interleucina-2, de indução da apoptose e de regulação da expressão de moléculas de adesão.<sup>4,5,14-16</sup>

Efeitos adversos ao uso da talidomida como sonolência, fadiga, constipação e *rash* cutâneo são comuns e geralmente respondem à redução da dose.<sup>5</sup> Em diversos estudos, os pacientes submetidos ao regime melfalan, prednisona e talidomida (MPT) mostraram uma maior incidência de toxicidade, em comparação com os pacientes submetidos ao regime MP, especialmente neuropatias, infecções, toxicidade cardíaca e tromboembolismo.<sup>8</sup> Aspirina, heparina de baixo peso molecular ou warfarina devem ser administrados em todos os pacientes antes de iniciar terapia com talidomida.<sup>8</sup> Outros efeitos adversos incluem edema, neutropenia, impotência e hipotireoidismo.<sup>5</sup>

Numerosos estudos confirmaram a eficácia da talidomida no mieloma refratário ou recidivado, com uma taxa de resposta de 30-40% quando usada sozinha<sup>17</sup> e 60%, quando usado em combinação com dexametasona.<sup>18,19</sup> A taxa de resposta é ainda mais aumentada quando utilizada de forma adjuvante à quimioterapia.<sup>4</sup> Diversas combinações da talidomida com quimioterápicos citotóxicos e dexametasona têm sido exploradas. A dose ideal ainda não



está clara e, até o momento, a maioria dos estudos têm doses administradas até que a doença progrida ou até que os eventos adversos exijam descontinuação do tratamento.<sup>4</sup>

### 1.3 Prognóstico

A evolução natural do mieloma é heterogênea com sobrevida variando de poucas semanas a mais de 20 anos.<sup>4</sup> A análise de fatores prognósticos é essencial para comparar os resultados dos ensaios clínicos. O sistema de estadiamento Durie/Salmon, publicado em 1975, tem sido substituído pelo *International Staging System* (ISS), publicado em 2005, que define três categorias de risco determinadas pelas concentrações séricas de B2-microglobulina e de albumina, conforme o Quadro 1.<sup>4</sup>

**Quadro 1:** *International Staging System* para Mieloma Múltiplo

Estágio	$\beta$ 2-microglobulina (mg/L)		Albumina (g/dL)	Sobrevida mediana (meses)
I	< 3,5	E	$\geq$ 3,5	62
I	$\geq$ 3,5 e < 5,5	e/ou	< 3,5	44
III	$\geq$ 5,5			29

FONTE: Greipp PR *e col.*<sup>20</sup>

### 1.4 Objetivos

O presente estudo tem como objetivo geral verificar a sobrevida dos pacientes com MM do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago - Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) que foram atendidos pelo Serviço de Hematologia entre janeiro de 1981 e julho de 2011.

Como objetivos específicos, descrever os tratamentos utilizados, calcular a sobrevida global dos pacientes com MM e comparar sobrevida dos pacientes em função dos principais tratamentos empregados.

## 2 MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, através da coleta e da correlação de elementos do banco de dados do projeto “**Estudo sobre a prevalência, características clínicas e laboratoriais, sócio-demográficas e sobrevida dos pacientes com Neoplasia Hematológica atendidos no Hospital Universitário-UFSC**”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, sob certificado número 913 de 30 de agosto de 2010, no qual foram analisados os prontuários do Serviço de Arquivos Médicos (SAME) do HU-UFSC. Foram obtidas as informações referentes às datas da primeira consulta, do óbito e/ou da última consulta, de idade ao diagnóstico, o primeiro tratamento instituído, se houve ou não o emprego de talidomida, dos pacientes diagnosticados com Mieloma Múltiplo e tratados neste serviço no período compreendido entre janeiro de 1981 e julho de 2011.

Foram identificados 133 pacientes, sendo excluídos do estudo 43 pacientes. Dentre os excluídos, um foi por apresentar diagnóstico firmado em necropsia, nove por não apresentarem critérios para o diagnóstico de MM, 13 tinham dados insuficientes para o estudo, 13 devido extravio de prontuários, e sete por terem recebido diagnóstico e tratamento em outras instituições. A amostra final foi de 90 pacientes.

Os tratamentos, associados ou não à talidomida, foram distribuídos nos seguintes esquemas, representados no Quadro 2:

**Quadro 2:** Esquemas considerados no tratamento do Mieloma Múltiplo:

<b>Esquema terapêutico</b>	<b>Medicamentos</b>
<b>M</b>	Melfalan + Prednisona ou Melfalan + Dexametasona ou Melfalan + Prednisona + Ciclofosfamida + Vincristina
<b>VAD</b>	Vincristina + Adriamicina + Dexametasona
<b>Corticoterapia</b>	Prednisona ou Dexametasona

As curvas de sobrevida foram traçadas utilizando-se o método de Kaplan-Meier. Nas análises foram utilizados o teste de *logrank*, o método de riscos proporcionais de Cox e a

técnica computacional *Stepwise Backward* para comparação de sobrevida entre os pacientes que usaram os principais esquemas de tratamento e também entre aqueles que tiveram tratamento adjuvante com talidomida. O intervalo de confiança para os estimadores foi previamente estipulado em 95%. A análise dos dados foi realizada utilizando-se o programa estatístico SPSS versão 10.0.

### 3 RESULTADOS

A media de idade ao diagnóstico foi de 62,24 anos com desvio padrão (DP) igual a 12,88, a mediana de 63 anos e a moda de 75 anos (em seis casos), apresentando 55 pacientes (61,11%) com 60 anos ou mais, e 43 (47,7%) com idade igual ou maior do que 65 anos.

Da amostra de 90 pacientes, 42 (46,66%) eram mulheres e 48 (53,33%) eram homens, sendo que 21 (23,33%) pacientes foram tratados com talidomida e 69 (76,66%) não utilizaram a talidomida como parte de seu esquema de tratamento.

Verificou-se que o esquema terapêutico mais utilizado como primeira escolha foi o protocolo M (56 pacientes, 62,22%), seguido de VAD (23 pacientes, 25,55%), conforme apresentado na Tabela 1. Apenas três pacientes foram submetidos a TACT.

**Tabela 1**– Distribuição dos pacientes conforme esquema terapêutico de primeira escolha e associação com talidomida (N=90)

<b>Esquema terapêutico</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Com talidomida (n)</b>	<b>Sem talidomida (n)</b>
<b>M</b>	56	62,22	9	47
<b>VAD</b>	23	25,55	8	15
<b>Corticoterapia</b>	10	11,11	3	7
<b>Talidomida apenas</b>	1	1,11	1	0
<b>Total</b>	90	100	21	69

FONTE: Prontuários do SAME- HU UFSC

O estadiamento pelo ISS foi realizado em 66 pacientes e sua distribuição conforme o uso dos principais esquemas terapêuticos e da talidomida está apresentada na Tabela 2.

A sobrevida global mediana foi de 34,60 meses (DP = 8,25).

Na comparação da sobrevida dos pacientes em estágio III do ISS, entre os esquemas terapêuticos utilizados, excetuando-se os que fizeram apenas corticoterapia, foi demonstrado que dos 31 pacientes em estágio III, 16 foram tratados inicialmente com o protocolo M e tiveram sobrevida mediana de 61,14 meses e dez pacientes utilizaram VAD como primeiro esquema terapêutico e tiveram sobrevida mediana de 22,19 meses ( $p=0,008$ ) (Tabela 3 e Figura 1).

**Tabela 2** – Distribuição dos pacientes conforme estadiamento clínico pelo *International Staging System* (N=66)

	ISS I	ISS II	ISS III
<b>Esquema terapêutico</b>			
M	8	14	16
VAD	4	3	10
Outros*	3	2	5
<b>Talidomida</b>			
Sem	7	15	24
Com	9	4	7
<b>Total</b>			
N	16	19	31
%	24,24	28,78	46,96

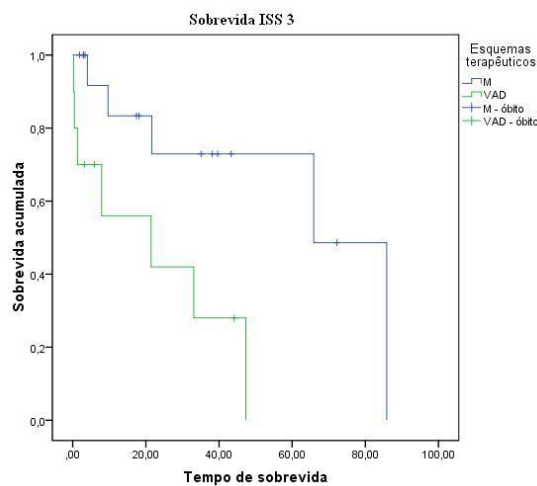
FONTE: Prontuários do SAME- HU UFSC

\*Corticoterapia ou apenas Talidomida.

**Tabela 3** - Tempo de sobrevida mediana em meses dos pacientes em estágio III do ISS, conforme o esquema terapêutico de primeira escolha (N=26)

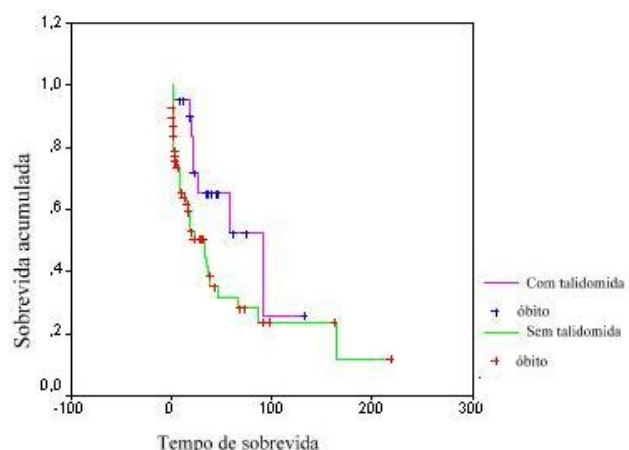
Esquema terapêutico	N	Sobrevida mediana em meses
<b>M</b>	16	61,14±10,97
<b>VAD</b>	10	22,19±7,05
<b>Total</b>	26	

FONTE: Prontuários do SAME- HU UFSC



**Figura 1** - Curva de sobrevida em meses de pacientes em estágio III do ISS, conforme o esquema terapêutico de primeira escolha

A análise da sobrevida dos pacientes de toda a amostra de acordo com o uso adjuvante da talidomida na terapia ( $p=0,046$ ) mostrou que a mediana de sobrevida dos pacientes que não receberam talidomida foi de 32,76 meses e a mediana de sobrevida dos pacientes que receberam talidomida foi de 91,17 meses (Figura 2).



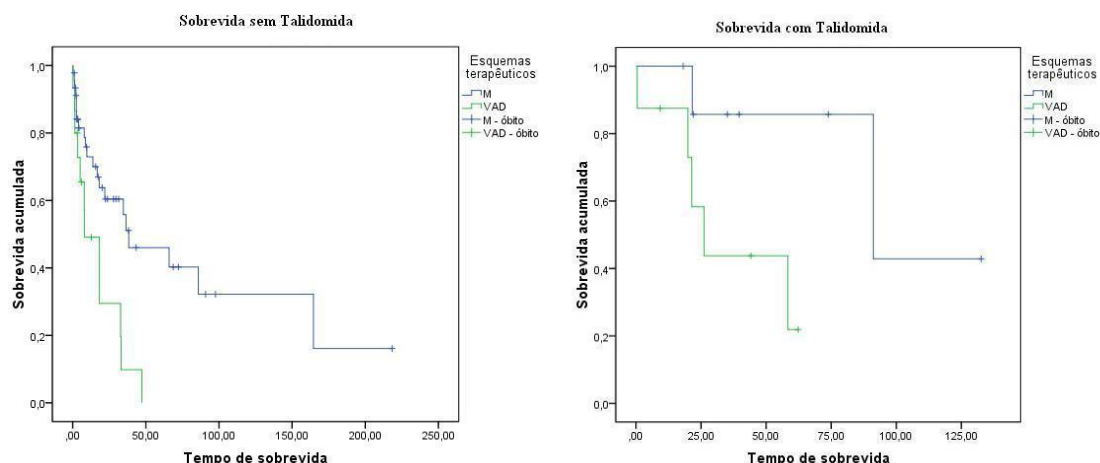
**Figura 2** - Curva de sobrevida em meses de acordo com o uso de talidomida

Na análise de sobrevida dos pacientes que fizeram uso terapêutico inicial com os protocolos M ou VAD, considerando a adjuvância com talidomida, os pacientes que utilizaram o protocolo M tiveram maior sobrevida, independente do uso de talidomida ( $p=0,001$ ), e os que tiveram talidomida como adjuvante de tratamento, em ambos os protocolos, apresentaram maior sobrevida ( $p=0,021$ ), conforme representado na Tabela 4 e na Figura 3.

**Tabela 4** - Tempo de sobrevida mediana em meses, conforme o esquema terapêutico de primeira escolha e a adjuvância com talidomida (N=79)

Esquema terapêutico	N	Sobrevida mediana em meses	
		Sem talidomida (n=62)	Com talidomida (n=17)
<b>M</b>	56	38,308±19,361	91,170±50,338
<b>VAD</b>	23	8,016±5,037	26,152±6,097
Total	79		

FONTE: Prontuários do SAME- HU UFSC



**Figura 3** – Curvas de sobrevida em meses conforme o esquema terapêutico de primeira escolha e a adjuvância com talidomida

## 4 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Diversas são as combinações terapêuticas disponíveis para o tratamento do MM. A escolha da terapia deve levar em conta a preferência do paciente, as comorbidades e o perfil de toxicidade.<sup>4</sup>

Em relação à idade ao diagnóstico, encontramos valores entre 35 e 87 anos, com média de 62,24 anos (DP = 12,88), e mediana próxima à média, de 63 anos, um pouco abaixo da encontrada na literatura.<sup>4</sup> A maior parte dos pacientes tinha 60 anos de idade ou mais e 43 (47,7%) pacientes tinham 65 anos ou mais, sendo esse, em geral, um critério de exclusão ao TACT,<sup>1,10</sup> o que justifica o achado que a quimioterapia convencional com o protocolo M, esquema terapêutico que engloba combinações variadas com melfalan, foi o mais utilizado como primeira escolha nos pacientes da amostra.

Antes da introdução dos agentes alquilantes, a sobrevida dos pacientes com MM era menor que um ano.<sup>11</sup> Com a introdução do melfalan, na década de 60, a sobrevida aumentou para a média de três anos,<sup>11</sup> e seu uso combinado, principalmente com prednisona, continua a ser a opção de tratamento mais amplamente aceita para pacientes idosos que não são elegíveis para a terapia de altas doses.<sup>21</sup> Essa situação difere atualmente no Reino Unido, onde a combinação usada com mais frequência é ciclofosfamida, talidomida e dexametasona (CTD), devido às altas taxas de resposta demonstradas, apesar das limitadas informações conhecidas até o momento sobre seu impacto na sobrevida.<sup>4</sup>

A evolução natural do mieloma é heterogênea com sobrevida de poucas semanas a mais de 20 anos,<sup>4</sup> com média de dois a cinco anos, variando de acordo com o estágio clínico ao diagnóstico.<sup>20</sup> Só foi possível realizar o estadiamento clínico pelo ISS em 66 pacientes devido à limitação de dados encontrados acerca das concentrações séricas de  $\beta$ 2-microglobulina e de albumina, o que se justifica pelo período da amostra estudada, que compreende os últimos 30 anos, com alguns pacientes diagnosticados muito antes da classificação de risco pelo ISS ter sido implementada em 2005, a partir do trabalho de Greipp *et col.*<sup>20</sup>

A sobrevida global mediana dos pacientes do presente estudo foi de 35 meses, semelhante à encontrada em diversos estudos já publicados.<sup>22-26</sup>

Dos pacientes estadiados, evidenciamos que 46,96% apresentavam-se no estágio III, o mais avançado da doença, que no trabalho de Greipp *et col* tiveram sobrevida de 29 meses<sup>20</sup> e

no trabalho de Silva *et col*,<sup>22</sup> que faz parte de um estudo sobre os pacientes com neoplasias hematológicas atendidos no HU-UFSC, assim como o presente trabalho, a sobrevida foi de 21 meses. No nosso estudo, dos pacientes em estágio III do ISS, os que fizeram uso inicial de VAD tiveram sobrevida de 22 meses, semelhante à encontrada na literatura para todos os pacientes independente da terapia utilizada, e os que foram tratados com o protocolo M tiveram sobrevida mediana maior, de 61 meses ( $p = 0,008$ ).

A quimioterapia em altas doses, como o protocolo VAD, seguido de TACT foi considerado na última década como tratamento padrão para os pacientes mais jovens, em geral com menos de 65 anos, e recentemente diagnosticados com MM,<sup>9</sup> com base nas taxas de resposta e no aumento de sobrevida, quando comparado com a quimioterapia convencional, como o esquema M, em diversos estudos randomizados.<sup>27</sup> Contudo, não houve uniformidade nos estudos publicados até hoje, e na nossa análise os pacientes que foram tratados inicialmente VAD tiveram sobrevida menor quando comparados com os tratados com protocolo M, independente do uso de talidomida ( $p=0,001$ ), o que coincide com uma revisão sistemática e meta-análise de estudos randomizados que mostrou que, apesar do significativo benefício na sobrevida livre de doença, dado não analisado na nossa pesquisa, não há benefício na sobrevida global dos pacientes.<sup>28</sup>

A minoria dos pacientes estudados foi tratada com talidomida. Isso talvez se deva às características da amostra e novos estudos são necessários para demonstrar se houve contra indicação ao uso talidomida ou se a maioria dos pacientes teve o diagnóstico para a doença antes dos resultados dos grandes estudos<sup>21,28,29</sup> que demonstraram melhora na sobrevida com a adjuvância da talidomida no tratamento. Na presente análise, os pacientes tratados com talidomida tiveram sobrevida mediana na proporção de 3:1 em relação aos que não receberam talidomida ( $p=0,046$ ). Contudo, é importante salientar que a maior parte dos pacientes não tratados com talidomida tinham pior prognóstico, classificados em estágio III do ISS. Ao mesmo tempo, a análise da sobrevida com relação aos esquemas terapêuticos de primeira escolha M ou VAD e com relação à adjuvância ou não de talidomida, os que utilizaram talidomida tiveram maior sobrevida, tanto com o protocolo inicial M (91,170 meses vs 38,308 meses) como aqueles tratados inicialmente com VAD (26,152 meses vs 8,016 meses) ( $p=0,021$ ).

Resultados discrepantes em diferentes estudos podem ocorrer por diversos fatores e há limitações metodológicas de análise entre os mesmos, como especificidades das amostras e intensidade e duração dos tratamentos utilizados, por isso, há grande importância em se conhecer as características dos pacientes de cada localidade e analisar os esquemas



terapêuticos propostos, bem como seus resultados alcançados nas respectivas localidades. Concluímos que os pacientes com Mieloma Múltiplo atendidos no HU-UFSC entre janeiro de 1981 e julho de 2011 apresentaram sobrevida mediana de 34,60 meses, sendo a maioria tratada inicialmente com o protocolo M. Tiveram maior sobrevida os pacientes que foram tratados com o protocolo inicial M e os que utilizaram talidomida como adjuvante em seu tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *New Eng J Med*. 2011 Mar 17;364(11):1046-60.
2. Minnema MC, van der Spek E, van de Donk NWCJ, Lokhorst HM. New developments in the treatment of patients with multiple myeloma. *Neth J Med*. 2010 Jan;68(1):24-32.
3. Kyle R, Rajkumar S. Multiple myeloma. *Blood*. 2008;111:2962-2972.
4. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden J a, Pratt G, Ashcroft J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Brit J Haematol*. 2011 Jul;154(1):32-75.
5. Kyle R a, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *New Eng J Med*. 2004 Mar 15;351:1860-73.
6. Hungria VTM. Tratamento do Mieloma Múltiplo recidivado. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2007;29(1):48-53.
7. Harousseau J-L, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New Eng J Med*. 2009 Jun 18;360(25):2645-54.
8. Morabito F, Gentile M, Mazzone C, Bringhen S, Vigna E, Lucia E, et al. Therapeutic approaches for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel drugs. *Eur J Haematol*. 2010 Set;85(3):181-91.
9. Gay F, Hayman SR, Lacy MQ, Buadi F, Gertz M a, Kumar S, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients. *Blood*. 2010 Fev 18;115(7):1343-50.
10. Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Gertz M a, Lacy MQ, Dingli D, et al. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia*. 2011 Abr;25(4):689-96.
11. Kumar S, Rajkumar S. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008;111(5):2516-2520.
12. Zeldis JB, Williams B a, Thomas SD, Elsayed ME. S.T.E.P.S.TM: A comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. *Clin Ther*. 1999 Fev;21(2):319-330.
13. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *New Eng J Med*. 1999 Nov 18;341(21):1565-71.

14. Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, Raje N, Davies FE, Tai Y-tzu, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood*. 2011 Oct;118(10):2943-2950.
15. Maiolino A. The role of thalidomide as maintenance after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2009;31(2):30-31.
16. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Russell NH, Bell SE, Szubert AJ, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood*. 2011 Jun 7
17. Barlogie B. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood*. 2001 Jul 15;98(2):492-494.
18. Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatsos G, Galani E, Grigoraki V, Kiamouris C, et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann Oncol*. 2001;12:991-995.
19. Palumbo A, Giaccone L, Bertola A, Pignatari B, Bringhen S, Rus C, et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica*. 2001;86:399-403.
20. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3412-20.
21. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2007 Oct 6;370(9594):1209-18.
22. Silva THO da. Mieloma Múltiplo: sobrevida em pacientes atendidos no Hospital Universitário Polydoro Ernani De São Thiago – UFSC, 1981-2010. – Florianópolis – SC [trabalho de conclusão de curso]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, Curso de Medicina; 2010
23. Chombart B, Lemoussu LG, Eschard J-P, Ackah-Miezan S, Novella J-L, Brochot P, et al. Factors useful for predicting survival of myeloma patients in everyday practice. A 10-year study of 148 patients older than 55 years. *Joint, bone, spine*. 2005 Dez;72(6):544-9.
24. Conté L G, Figueroa M G, Lois V V, Cabrera C ME, León R A, García L H, et al. Mieloma múltiplo en Chile: Características clínicas y sobrevida. *Rev Med Chile*. 2007 Set;135(9):1111-1117.
25. Choi J-H, Yoon J-H, Yang S-K. Clinical value of new staging systems for multiple myeloma. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*. 2007 Dez;39(4):171-4.

26. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic. 2003 Jan;78(1):21-33.
27. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orłowski R, Bladé J, et al. International Myeloma Working Group (IMWG) consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem-cell transplantation. Blood. 2011 Mar 29;117:6063-6073.
28. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, Behl R, Schlossman RL, Munshi NC, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Biol Blood Marrow Tr. 2007 Feb;13(2):183-96.
29. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. J Clin Oncol. 2010 Jul 1;28(19):3160-6.
30. Hicks LK, Haynes AE, Reece DE, Walker IR, Herst JA, Meyer RM, et al. A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. Cancer treatment reviews. 2008 Aug;34(5):442-52.

## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 16 de junho de 2011.

Adotou-se o formato Artigo, conforme as normas para envio de manuscritos da Revista Brasileira de Hematologia e hemoterapia (anexo II), disponíveis em <http://sbhh.com.br/biblioteca/Instrucoes-autores-2009.pdf> (acesso em 28/10/2011).

## ANEXO I

### CERTIFICADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS

Certificado

[http://www.reitoria.ufsc.br/~hpcep/projeto\\_cep/ce](http://www.reitoria.ufsc.br/~hpcep/projeto_cep/ce)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
Pro-Reitoria de Pesquisa e Extensão  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

*CERTIFICADO* N° 913

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º 0584/GR 99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

APROVADO

PROCESSO: 913 FR: 359548

TÍTULO: Estudo sobre a prevalência, características clínicas e laboratoriais, sócio-demográficas e sobrevida dos pacientes com Neoplasia Hematológica atendidos no Hospital Universitário - UFSC.

AUTOR: Joanita Angela Gonzaga Del Moral, Luiza Haendchen Bento, Thais Helena Otto da Silva

FLORIANÓPOLIS, 30 de Agosto de 2010.

*Magda Santos Koerich*

Coordenador do CEPSH/UFSC

**Profª Magda Santos Koerich**  
Subcoordenadora  
CEPSH/PRPE/UFSC

## ANEXO II

### NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA

#### Instruções aos Autores

O objetivo da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, ISSN 1516 8484 é promover o desenvolvimento científico da Hematologia e Hemoterapia, publicando artigos originais oriundos de pesquisas, revisões, atualizações, debates, comentários e todo o tipo de contribuição científica das áreas citadas, em Português ou Inglês. Os manuscritos devem ser publicados de acordo com o Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Ann Intern Med 1997; 126: 36-47. Todos os manuscritos submetidos à RBHH oriundos de ensaios clínicos devem vir acompanhados do respectivo número de identificação do registro em plataforma clínica. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

A submissão de manuscritos deve ser obrigatoriamente *on line* sendo imprescindível que: 1) O autor se cadastre e complete o formulário de submissão disponível em: <http://www.sgponline.com.br/rbhh>; 2) Siga as instruções disponíveis no SGP da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 3) É de responsabilidade dos autores a obtenção de carta de permissão para a reprodução de algum material incluso no manuscrito que porventura tenha sido publicado em outro veículo de comunicação científica; 4) A apresentação do manuscrito deverá conter material original não publicado ou apresentado a outro veículo de comunicação científica.

**Critérios gerais:** O manuscrito poderá ser escrito em Português ou Inglês. Deve conter: título completo em Português e em Inglês (título resumido: máximo de 50 caracteres), citando a instituição onde o trabalho foi realizado. Os nomes dos autores devem ser completos, por extenso, sem abreviaturas, com identificação da instituição científica e titulação (profissão), cargo em exercício de cada um dos autores participantes do manuscrito. Informação sobre qualquer conflito de interesse deve ser relatada. O endereço de autor correspondente designado deve ser completo, com telefone, fax e e-mail para contato. O manuscrito deverá conter resumo em Português e abstract em Inglês, ambos de até 250 palavras com três a cinco descritores (palavras-chave e key words), que podem ser obtidos junto aos descritores de saúde (Bireme) ou no Medical Subject Headings (MESH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>) da National Library of Medicine dos Estados Unidos.

**Referências bibliográficas:** Devem ser preferentemente disponíveis: no Medline® ou

na PubMed Central®, e na Coleção Scielo Brasil. A RBHH usa o estilo de Vancouver: <http://www.iemje.org/index.html#reference>. As referências devem ser numeradas de acordo com a citação no texto, e não em ordem alfabética. As seguintes informações devem ser dadas na citação: 1) último sobrenome e iniciais dos 6 primeiros autores (sem pontuação). Havendo mais de 6 autores, colocar *et al* após o sexto nome; 2) Título do artigo; 3) Nome da revista abreviado; 4) Ano da publicação, volume, número e páginas; 5) se a referência for um livro, colocar os nomes e iniciais dos editores, da editora e a cidade. Apresentações orais em simpósios ou trabalhos não publicados (comunicações pessoais, trabalhos em preparação) devem ser incluídos no texto e não na lista de referências.

**Ilustrações e fotos:** Devem ter pelo menos **300 dpi de resolução**. Figuras coloridas devem ser em CMYK e serão publicadas em cores somente se for essencial. Devem estar no formato TIFF, JPG ou CDR Não inserir as figuras dentro do texto. Enviar separadamente. **Tabelas:** Devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos e citadas no texto em ordem numérica. As tabelas devem ser enviadas em **Word e não em imagem**.

Todas as pessoas designadas como autores devem ser qualificadas para a autoria, tendo participado efetivamente no trabalho. Autoria inclui contribuição na: (a) Concepção e desenho, análise e interpretação dos dados; (b) Redação do artigo ou sua revisão crítica do conteúdo intelectual;

(c) Aprovação da versão final a ser publicada. Mais informações sobre os critérios e créditos de autoria e como ele deve ser baseado, podem ser obtidos no endereço: <http://www.iemje.org/index.html#authorship>. Participação na aquisição de recursos financeiros ou compilação dos dados não justifica autoria. Supervisão geral da equipe de pesquisa também não é requisito para autoria. O número de autores segue os preceitos da NLM - NIH - Index Medicus e, dependendo do tipo de contribuição,

o número de autores poderá ser estendido, a critério da editoria. A participação dos autores na elaboração do manuscrito deve ser informada.

**Artigo Original:** No total de até 4.000 palavras (incluindo as referências). Nº de autores: até 24. Resumo e Abstract: máximo de 250 palavras cada. Tabelas, ilustrações e fotos: Até 7. Referências: até 30. Título em Português e em Inglês. (título resumido: máximo de 50 caracteres). O texto deve estar dividido em sessões: *Introdução*: Esta seção deve idealmente ter três parágrafos. 1º Parágrafo: uma concisa visão geral do tema (uma doença, uma questão biológica, um problema geral, etc.). 2º Parágrafo: descrever aspectos do tema do 1º parágrafo que será abordado no manuscrito. 3º Parágrafo: descrever o objetivo do estudo e como os autores esperam alcançá-lo; *Casística e métodos/ Material e Métodos*: devem



fornecer detalhes suficientes para permitir a reprodução do trabalho ou a sua comparação com trabalhos semelhantes; *Resultados*: organizar esta seção com subtítulos, ex: População, Características clínicas, etc; *Discussão*: Esta seção deve ser concisa e objetiva. O primeiro parágrafo deve ser a continuação do 3º parágrafo da Introdução. Os próximos parágrafos devem explicar os resultados e respeitarem os objetivos iniciais dos autores. O parágrafo final deve incluir as conclusões dos autores.

**Envio de correspondência:**

Ao Editor Milton Artur Ruiz A/C da Trasso Comunicação Ltda. Av. N. Sra de Copacabana, 1059, sala 1201 – Copacabana 22060-001 – Rio de Janeiro-RJ